

초극소 저출생 체중아에서 미숙아 망막증의 진단 시기에 관한 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이미선 · 남궁란 · 이소현 · 박민수 · 박국인 · 이 철

= Abstract =

Screening Guidelines for Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants

Mi Seon Lee, M.D., Ran Namgung, M.D., So Hyun Lee, M.D.,
Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D. and Chul Lee, M.D

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The ophthalmologic screening examination in extremely low birth weight (ELBW) infants should be done at a postconceptional age (PCA) of 31 to 33 weeks or the chronological age (CA) of 4 to 6 weeks. If the first ophthalmologic examination in ELBW infants is performed at 31 to 33 weeks PCA, there is a risk of threshold retinopathy of prematurity (ROP) having already developed on the first examination. The risk of a visual loss is high if threshold ROP has already developed before the initial screening examination of ROP. Therefore, we investigated the ideal timing of the initial ophthalmologic screening examination based on PCA and CA in ELBW infants.

Subjects : The medical records of 38 ELBW infants (<1000 g at birth) admitted to neonatal intensive care unit of Severance hospital between January 1991 and December 2000, whose follow-up ophthalmologic examinations were available, were reviewed retrospectively. We investigated the PCA and CA at the diagnosis of prethreshold ROP and threshold ROP.

Results : Sixty-five percent of subjects was diagnosed with prethreshold ROP and 64% of the infants progressed to threshold ROP. The median time of progression from prethreshold ROP to threshold ROP was 14 days (2-33). Twenty-four percent was diagnosed with prethreshold ROP on the first eye examination. Prethreshold ROP was diagnosed as early as 33 weeks PCA and threshold ROP was diagnosed as early as 35 weeks PCA. Prethreshold ROP was diagnosed as early as 4 weeks CA and threshold ROP was diagnosed as early as 6 weeks CA.

Conclusion : We suggest that the initial screening examination for ROP should be performed by CA or PCA in ELBW infants, whichever is earlier, to detect prethreshold ROP before its progression to threshold ROP. (*J Korean Soc Neonatol* 2002;9:29-34)

Key Words : Extremely low birth weight, Retinopathy of prematurity, Prethreshold ROP, Threshold ROP

책임저자: 남궁란, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : (02)361-5510, Fax : (02)393-9118
E-mail : ranng@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

재태연령 28주 미만 혹은 출생체중 1000 g 미만인 초극소저출생체중아에서 미숙아 망막증의 발생빈도는 82%이며, 이중 9.3%가 시력 상실의 위기에 직면하나 출생 체중 1,000-1,500 g 사이에는 47%에서 미숙아 망막증이 발생하며 이중 2%만이 시력상실의 위험이 있다.¹⁾ 28주 미만 초극소저출생체중아의 미숙아 망막증 발생 시기는 그 이후 출생아에 비하여 2주 정도(수태후연령 33.7주 대 35.7주) 빠른 것으로 보고되므로²⁾ 초극소저출생체중아에서 미숙아 망막증이 진행되기 전에 발견하기 위해서는 첫 안과 검진 시기의 결정은 중요하다.

American Academy of Pediatrics (AAP) 및 American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPO)의 공식 지침에 의하면 출생 체중 1,500 g 미만 혹은 재태연령 28주 미만에서 첫 안과 검진은 수태후연령 31-33주나 역연령 4-6주 사이에 시행할 것을 권장하고 있다.³⁾

그러나 초극소저출생체중아에서 위 검진 기준을 따라 검진을 시행할 경우 수태후연령 혹은 역연령으로 선택하는지 여부에 따라 실제 검진 시기가 차이가 나서 첫 검사시 이미 threshold ROP로 진행된 상태로 발견될 위험이 있다. 예를 들면 재태연령 25주의 경우 수태후연령 31-33주 기준하면 역연령 6-8주에 해당하여서 역연령 4-6주 기준과 비교시 2주 늦게 검진하게 되며 역연령 4-6주를 기준하면 수태후연령 29-31주에 해당하여서 2주 빨리 검진하게 된다.

최근 연구에 의하면 초극소저출생체중아에서 pre-threshold ROP로 진단된 환자의 80%가 이미 수태후연령 33주 미만에서 발생하였으며 31-33주 수태후연령 기준에 따라 첫 안과 검진을 시행했을때 이미 13%가 threshold ROP로 진행되었음이 보고되었다.⁴⁾

본 연구에서는 초극소저출생체중아에서 prethreshold ROP와 threshold ROP로 진단된 수태후연령 및 역연령을 조사하여 적절한 첫 망막 검진 시기를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

대상은 1991년 1월부터 2000년 12월까지 연세의대 세브란스병원 신생아 집중치료실에 입원하였던 출생 체중 1,000 g 미만 환아 중 안과적 추적 검진이 가능하였던 38명을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

대상 환아 38례의 출생 체중은 중앙값 860 g으로 510 g에서 980 g 사이였으며 출생시 재태연령은 28주 3일로 25주 1일에서 34주 사이에 해당되었으며 평균 제원 일수는 92일로 51일에서 183일에 해당되었다. 남아는 15fp, 여아는 23례였고 부당 경량아는 18례로 47%에 해당하였다.

첫 안과 검진은 수태후연령 중앙값 34⁺¹주(31⁺²-39⁺¹주), 역연령 중앙값 6+2주(3+5-12+1주)에 시행하였고 ROP stage는 international classification of ROP에 따라⁵⁾ 안과 의사에 의해 prethreshold ROP와 threshold ROP로 분류하였으며 추적 검사는 2주마다 시행하였고 이상 소견시 1주 간격으로 검사하였다.

본 연구에서 대상 환자의 미숙아 망막증 발생 유무 및 prethreshold ROP와 threshold ROP로 진단된 수태후연령과 역연령을 조사하였으며 그 외 미숙아 망막증 발생 및 threshold ROP 진행에 관련된 위험인자로 출생시 재태연령, 출생 체중, 제원일수, 산소 투여 기간, 호흡기 사용 기간, 스테로이드 투여 기간, aminophylline 투여 기간을 조사하였다.

측정된 자료의 통계적 처리는 SAS (version 10.0)을 이용하여 Student t-test 및 ANOVA로 분석하였으며 P value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대 상

대상 환아 38례중 25례(66%)에서 prethreshold ROP가 발생하였고 prethreshold ROP의 진단시 연령의 중앙값은 수태후연령 36⁺⁵주(33⁺⁵-40⁺⁵주)였으며 역연령은 8⁺⁶주(4⁺⁵-12⁺²주)였다. 이 중 16례(64%)는

Table 1. Characteristics of Subjects

	All Subjects (N=38)	All ELBW* ROP [†] infants (N=25)	Prethreshold without Progression (N=9)	Progressed to Threshold Disease (N=16)
Birth weight (g)	860 (510-980)	840 (520-980)	910 (710-780)	820 (580-980)
Gestation at birth (wk)	28 ⁺³ (25 ⁺¹ -30)	28 (25 ⁺¹ -30)	28 ⁺¹ (28 ⁺¹ -30)	27 ⁺⁵ (25 ⁺¹ -29)
Length of stay (d)	92 (51-183)	100 (64-171)	96 (64-133)	102 (73-171)

Values: median (range)

*ELBW: Extremely low birth weight, [†]ROP: Retinopathy of prematurity

threshold ROP로 진행하였고 threshold ROP 진단시 연령의 중앙값은 수태후연령 38⁺¹주(35-42⁺²주), 역연령 10⁺⁵주(6⁺⁶-14⁺⁵주)였다. Threshold ROP로 진행하는데 걸린 시간은 중앙값이 14일(2-33일)이었다. 13예는 안저 검사 중 미숙아 망막증이 발생되지 않고 망막 혈관이 완성되었다.

미숙아 망막증 발생 환자의 출생체중의 중앙값은 840 g (520-980 g)이었으며 출생시 재태연령 중앙값은 28주(25⁺¹-30주)였다(Table 1). 첫 검진시 pre-threshold ROP로 진단된 예는 6례(24%)였다.

2. Prethreshold ROP와 Threshold ROP 진단시 수태후 연령 및 역연령

Prethreshold ROP와 threshold ROP의 진단시 수태후 연령에 따른 발생 빈도를 누적 합산하였을 때 수태후연령 36주 이하에서 prethreshold ROP의 56%가 진단되었고 threshold ROP의 12%가 진단되었으며 prethreshold ROP로 진단된 가장 빠른 수태후연령은 33주, threshold ROP로 진단된 가장 빠른 수태후연령은 35주였다. Prethreshold ROP의 모든 대상아가 수태후연령 41주 이전에 진단되었으며 모든 threshold ROP는 42주 이전에 진단되었다(Table 2).

ROP 진단시의 역연령 8주 이하에서 prethreshold ROP의 52%, threshold ROP의 12%가 진단되었고 prethreshold ROP가 진단된 가장 빠른 역연령은 4주, threshold ROP가 진단된 가장 빠른 역연령은 6주였다. Prethreshold ROP와 threshold ROP의 모든 예가 역연령 10주 이전에 진단되었다(Table 3).

3. 미숙아 망막증 발생 및 Threshold ROP 진행에 관련된 위험인자

미숙아 망막증 발생과 관련된 인자로는 출생시 재

Table 2. Postconceptional Age at the Time of Diagnosis of Retinopathy of Prematurity

Week' PCA*	Prethreshold ROP [†] (N=25)	Threshold ROP [†] (N=16)
33	1 (4%)	0
34	4 (16%)	0
35	9 (36%)	1 (6%)
36	14 (56%)	2 (12%)
37	17 (68%)	7 (43%)
38	17 (68%)	12 (75%)
39	20 (80%)	13 (81%)
40	24 (96%)	14 (87%)
41	25 (100%)	15 (94%)
42	25 (100%)	16 (100%)

Values : cumulative numbers

*PCA : Postconceptional age

[†]ROP : Retinopathy of prematurity

Table 3. Chronological Age at the Time of Diagnosis of Retinopathy of Prematurity

Week' CA*	Prethreshold ROP [†] (N=25)	Threshold ROP [†] (N=16)
4	2 (8%)	0
5	2 (8%)	0
6	5 (20%)	1 (6%)
7	7 (28%)	1 (6%)
8	13 (52%)	2 (12%)
9	15 (60%)	7 (43%)
10	25 (100%)	16 (100%)

Values : cumulative numbers

*CA : chronological age

[†]ROP: retinopathy of prematurity

태연령, 호흡기 사용기간, aminophylline 사용기간 등이 유의하였다(Table 4). Threshold ROP 진행에 의미가 있는 위험인자로는 출생시 재태연령이 있었다 (Table 5).

Table 4. Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity

	ROP* (N=25)	No ROP* (N=13)	P-value
Gestational age (wk)	27 ⁺⁶ ±1 ⁺²	29 ⁺⁶ ±1 ⁺³	<0.05
Birth weight (g)	813±140.5	870±76.8	NS
Hospital day (d)	102±26.1	85±36.7	NS
Oxygen therapy (d)	54±29.0	45±47.8	NS
Ventilator (d)	31±25.8	10±15.6	<0.05
Dexamethasone (d)	19±15.3	14±16.7	NS
Aminophylline (d)	13±11.7	3±3.3	<0.05

*ROP: Retinopathy of prematurity

Table 5. Risk Factors Associated with Progression to Threshold Retinopathy of Prematurity

	Prethreshold ROP* (N=9)	Threshold ROP* (N=16)	P-value
Gestational age (wk)	28 ⁺⁴ ±1 ⁺¹	27 ⁺³ ±1 ⁺²	<0.05
Birth weight (g)	863±111.1	755±155.5	NS
Hospital days (d)	95±20.9	106±28.4	NS
Oxygen therapy (d)	52±29.4	54±29.7	NS
Ventilator (d)	21±9.8	16±11.0	NS
Dexamethasone (d)	9.9±11.2	15±11.8	NS
Aminoophylline (d)	13±11.7	3±3.3	NS

*ROP: Retinopathy of prematurity

4. 치료 경과

Threshold ROP 16fp중 15례에서 수술을 시행받았고 1례는 사망하였으며 이중 13례는 호전되었고 3례는 사시, 1례는 백내장이 발생하였고, 2례(12.5%)에서는 시력 상실을 보였다.

고 찰

미숙아 망막증은 영아 시력 소실의 가장 중요한 원인으로서 1950년대 후반 이후 산소 사용을 제한하면서 발생 빈도가 감소하다가 신생아학의 발달로 초극소저출생체중아의 생존율이 증가하면서 다시 ROP 발생율이 증가하고 있다.⁶⁻¹⁰⁾ 미숙아 망막증은 출생 체중이 작고, 출생시 재태연령이 적을수록 발생 빈도가

증가하며 질병의 정도가 심해지는 경향을 보이고 있다. 출생시 재태연령에 따른 미숙아 망막증 발생 빈도는 28주 미만은 80%이상, 28-31주는 60%로 보고하였다.¹¹⁾ 출생 체중에 따른 미숙아 망막증 발생빈도는 1,000-1249 g 사이에서는 47%에서 발병율을 보이며 750-999 g 사이에서는 78%, 750 g 미만에서는 90%의 발생빈도를 보이고 있다.¹⁾

이들 중 미숙아 망막증에 이환된 환자의 85%는 특별한 수술적인 처치를 받지 않고 심각한 시력 손상 없이 망막 혈관이 완성되었고 남은 환자의 50%는 수술적 처치로 시력 소실의 예방이 가능하였으나 6-10% 가량은 치료에도 불구하고 심각한 시력 소실을 나타내었다. 특히 threshold ROP의 경우 진단 후 72 시간 이내에 수술을 시행하더라도 시력을 잃는 빈도가 높아 미숙아 망막증의 연구 방향이 prethreshold ROP를 조기에 진단하여서 threshold ROP로 진행하지 않게 예방 및 치료하는 것을 목표로 하고 있다.¹²⁾

안과 검진은 AAP 및 AAPO에서 제정된 기준을 따라 수태후연령 31-33주 혹은 역연령 4-6주에서 첫 안과 검진을 시행하는 것으로 되어 있으나 출생체중 1,500 g 미만, 출생시 재태연령 28주 미만을 대상으로 하고 있어 초극소저출생체중아 환자의 경우 이 기준을 따라 검진 시행시 수태후연령 및 역연령을 선택하는지 여부에 따라 검진시기에 차이가 나서 첫 안과 검진시 이미 threshold ROP로 진행될 위험이 있다.

2001년 10월 AAP 및 AAPO에서는 1997년 기준의 기준을 수정하여서 발표하였다. 출생 체중 1,500 g 미만이나 재태 연령 28주 미만뿐 아니라 1,500 g에서 2,000 g 사이의 환자 중에서도 불안정한 임상적 경과를 보여 고위험군으로 간주되는 환자에게 집중치료실 퇴원 전에 적어도 두 번 이상의 안과 검진을 받을 것을 권하고 있으며 첫 검진 시기는 역연령 4-6주와 수태후연령 31-33주 사이 중 어느 쪽이든지 늦는 쪽을 기준으로 시행할 것을 권하고 있다.³⁾ 수정된 기준도 초극소저출생체중아 환자만을 대상으로 한 것이 아니며 미숙아 망막증의 위험이 높은 환자에게 최소의 검사로 치료가 필요한 환자를 발견하는데 목적을 두고 있다.

1,000 g 미만의 초극소저출생체중아를 대상으로 한 새로운 기준이 필요함에 따라 Subhani 등은 수태후연령 31-33주 기준을 따를 경우 초극소저출생체중아의

80% 이상이 수태후연령 33주 이전에 prethreshold ROP로 진단되었고 첫 검진시 13%에서 threshold ROP로 진단되었으므로 수태후연령 기준보다는 역연령 5-6주경 첫 안과 검진을 시행하는 것이 타당할 것으로 보고하였다.⁴⁾

본 연구에서는 첫 안과 검진시 prethreshold ROP로 진단된 예는 24%에 해당하였으며 prethreshold ROP가 threshold ROP로 진행하는데 걸린 기간은 중앙값 14일로 2일에서 33일에 해당하였다. Prethreshold ROP로 진단된 가장 빠른 수태후연령은 33주, 역연령 4주였으며, threshold ROP로 진단된 가장 빠른 수태후연령은 35주, 역연령 6주였다. 일단 prethreshold ROP로 진단된 25례 중 16례가 threshold ROP로 진행되었으며 그 기간은 환자에 따라 다르지만 빠르게는 2일내에도 진행되었으므로 적어도 threshold ROP로 진행되기 전에 첫 검진이 시행되어야 한다. 본 연구에서는 역연령 4주에 이미 prethreshold ROP로 진단된 예가 있고 역연령 6주에 threshold ROP로 진행된 예가 있으므로 초극소저출생체중아에서 현행 검진 시기를 수태후연령과 역연령 중 빠른 시기에 기준하여 첫 안과 검진 시기를 정하는 것이 threshold ROP가 진행되기 전에 발견할 수 있다고 생각된다.

그러나 본 연구에서 고려해야 할 몇가지 사항이 있다. 본 연구는 10여년간의 자료를 후향적으로 조사하였으며 대상 환자의 첫 안과 검진 시기가 일률적이지 않고 첫 검진 시기가 중앙값 34주로 늦다. 그 이유로 환자의 동반된 질병 및 진신 상태, 호흡기 사용 유무에 따라 검진 시기가 늦추어진 경우와 1997년 AAP guideline 이전에는 출생 체중 2,000 g 미만 혹은 재태연령 33주 이전에 출생한 환아를 대상으로 첫 검진을 역연령 7-9주에 시행하는 것으로 되어 있어¹³⁾ 1997년 이후에 비해 첫 검진이 늦었던 경우다.

또한 대상 환자의 특성상 과거에는 재태연령이 적을수록 사망률이 높아서 치료를 포기한 경우가 많아 장기적으로 안과적 추적 검진이 불가능한 경우가 많아서 대상수가 38명으로 한정되었으며 상대적으로 부당 경량아 빈도가 높아 Subhani 등⁴⁾의 연구에 비하여 대상 환자의 출생 체중 및 출생시 재태 연령이 크고 많은 경향이 있어 threshold ROP와 prethreshold ROP로 진단된 수태후연령, 역연령도 2주 가량 늦은

결과를 보였다.

요 약

목 적 : 초극소저출생체중아에서 미숙아 망막증의 첫 검진 시기를 정하기 위해 prethreshold ROP와 threshold ROP로 진단된 수태후연령 및 역연령을 조사하였다.

대 상 : 초극소저출생체중아 38명을 대상으로 후향적으로 조사하였으며 대상아의 출생체중은 중앙값 860 g, 재태주령 중앙값은 28주 3일이었다. 대상아의 미숙아 망막증 발생 유무와 진단시 수태후연령과 역연령 및 미숙아 망막증 발생 관련 위험인자를 조사하였다.

결 과 : 대상아의 66%에서 prethreshold ROP가 발생하였고, 이중 64%가 threshold ROP로 진행하였다. Prethreshold ROP는 수태후연령 36주 이전에 56%가 진단되었고, 역연령 8주 이전에 52%가 진단되었으며, threshold ROP의 12%는 수태후연령 36주 이전에, 역연령 8주 이전에 진단되었다. Prethreshold ROP로 진단된 가장 빠른 나이는 수태후 연령 33주, 역연령 4주였으며 threshold ROP로 진단된 가장 빠른 나이는 수태후 연령 35주, 역연령 6주였다.

결 론 : 초극소저출생체중아에서 첫 망막 검진 시기는 수태후연령이나 역연령 중 빠른 시기에 기준하여 안과 검진을 시작하여야 threshold ROP가 진행되기 전에 발견될 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
- 2) Fielder AR, Ng YK, Levene MI. Retinopathy of prematurity: Age at onset. *Arch Dis Child* 1986; 61:774-8.
- 3) American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants

- for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001; 108:809-11.
- 4) Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, DeCrisofano JD. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2001;107:656-9.
 - 5) The Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol Clin* 1987;105:906-12.
 - 6) Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States 1979. *Pediatrics* 1981;67:924-6.
 - 7) O'Shea M, Klinpenter KL, Goldstein DJ. The changing pattern of neonatal mortality in a regionalized system of perinatal care: a current update. *Pediatrics* 1999;104:1064-9.
 - 8) Herman T, Hein A, Lofgren MA. Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100:982-6.
 - 9) Hack M, Freidman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-7.
 - 10) La Pine TR, Jackson JC, Bennett FC. Outcomes of infants weighing less than 800 grams at birth; 15 years experience. *Pediatrics* 1996;96: 479-83.
 - 11) Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF. The cryotherapy of prematurity cooperative group: prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; 100:230-7.
 - 12) The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
 - 13) Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Disorders of the retina and vitreous. In: Nelson L, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. pp. 1790-2.